

Het College voor de toelating van gewasbeschermingsmiddelen en biociden,

Beslissende op het bezwaarschrift van Pesticide Action Network Europe (hierna te noemen: PAN) van 25 mei 2019, gericht tegen het besluit van het College voor de toelating van gewasbeschermingsmiddelen en biociden (hierna te noemen: het college) van 3 mei 2019 tot toelating van het **gewasbeschermingsmiddel Dagonis** en de opvolgende besluiten zoals hierna onder 'De procedure' benoemd.

Dit bezwaarschrift staat geregistreerd onder nummer JZBEZWAAR 2025-14.

1. De procedure

- 1.1. Bij besluit van 3 mei 2019 heeft het college aan BASF Nederland B.V. (BASF) een toelating verleend voor het gewasbeschermingsmiddel Dagonis tot en met 31 december 2020 (hierna: het bestreden besluit). Het middel is gebaseerd op de werkzame stoffen difenoconazool en fluxapyroxad.
- 1.2. Vervolgens heeft PAN tegen dit besluit op 25 mei 2019 bezwaar ingesteld.
- 1.3. Op 13 november 2019 heeft het college een beslissing op bezwaar genomen waarbij het bezwaar deels gegrond en deels ongegrond is verklaard en het besluit van 3 mei 2019 onder aanpassing van de motivering is gehandhaafd.
- 1.4. Vervolgens heeft PAN tegen dit besluit op 21 december 2019 beroep ingesteld bij het College van Beroep voor het bedrijfsleven (CBb).
- 1.5. Bij besluit van 29 mei 2020 en 29 oktober 2021 heeft het college de toelatingstermijn (procedureel) verlengd tot 31 december 2021 respectievelijk 31 december 2023.¹
- 1.6. Bij besluiten van 5 februari 2021, 4 en 5 maart 2021 en 15 april 2022 heeft het college het toelatingsbesluit uitgebreid dan wel gewijzigd.²
- 1.7. Bij verwijzingsuitspraak van 3 mei 2022 heeft het CBb deels uitspraak gedaan en het Hof van Justitie van de Europese Unie (Hof van Justitie) verzocht bij wijze van prejudiciële beslissing uitspraak te doen op de in die uitspraak geformuleerde vragen.³ Voor zover hier relevant werden samengevat de vragen gesteld of mogelijke hormoonontregelende eigenschappen van een werkzame stof moeten worden beoordeeld in het kader van een toelatingsaanvraag van een

¹ Voor de precieze inhoud wordt verwezen naar de besluiten te vinden via de toelatingendatabank op ctgb.toelatingen.nl.

² Voor de precieze inhoud wordt verwezen naar de besluiten te vinden via de toelatingendatabank op ctgb.toelatingen.nl.

³ College van Beroep voor het bedrijfsleven, 3 mei 2022. ECLI:NL:CBB:2022:214.

gewasbeschermingsmiddel en of de stand van de wetenschappelijke en technische kennis op het moment van de toelatingsaanvraag leidend is.

1.8. Bij besluiten van 30 juni 2022, 30 december 2022, 12 mei 2023, 16 juni 2023 heeft het college het toelatingsbesluit uitgebreid, gewijzigd of hersteld.⁴

1.9. Bij besluit van 6 december 2023 heeft het college de toelatingstermijn van Dagonis (procedureel) verlengd tot 31 mei 2026.⁵

1.10. In het arrest van 25 april 2024 heeft het Hof van Justitie de prejudiciële vragen beantwoord.⁶

1.11. Bij besluiten van 29 mei 2024 en 10 juli 2024 heeft het college het toelatingsbesluit gewijzigd.⁷

1.12. Het CBB heeft partijen vervolgens in de gelegenheid gesteld een zienswijze in te dienen en op 16 augustus 2024 heeft een regiezitting plaatsgevonden, waarna partijen nog een nadere reactie hebben ingediend.

1.13. Bij besluit van 11 september 2024 heeft het college het toelatingsbesluit gewijzigd.⁸

1.14. Op 16 januari 2025 heeft het CBB uitspraak gedaan waarin het beroep gegrond is verklaard, de beslissing op bezwaar van 13 november 2019 is vernietigd, het college is opgedragen binnen zes maanden een nieuw besluit te nemen op het bezwaar van PAN met inachtneming van de uitspraak en het college is opgedragen het betaalde griffierecht aan PAN te vergoeden.⁹

1.15. Op 29 april 2025 heeft het college de voorgenomen beslissing op bezwaar voorgelegd aan zowel PAN als de toelatinghouder BASF. Partijen hebben vervolgens schriftelijk gereageerd.

2. Relevante overwegingen uitspraak CBB van 16 januari 2025

2.1. Het CBB heeft in de uitspraak van 16 januari 2025 - voor zover relevant voor deze beslissing op bezwaar - overwogen dat:

"12 (...) Het College is met PAN van oordeel dat het onderzoek naar de aanvraag in geval van een bezwaarprocedure doorloopt in de bezwaarfase en (pas) eindigt op het moment waarop een beslissing wordt genomen op het bezwaar tegen het toelatingsbesluit. (...)

13 Uit het arrest van het Hof van Justitie volgt dat de bevoegde autoriteit van een lidstaat die belast is met de beoordeling van een toelatingsaanvraag voor het op de markt brengen van een gewasbeschermingsmiddel, bij het onderzoek van deze aanvraag rekening moet houden met de

⁴ Voor de precieze inhoud wordt verwezen naar de besluiten te vinden via de toelatingendatabank op ctgb.toelatingen.nl.

⁵ Voor de precieze inhoud wordt verwezen naar de besluiten te vinden via de toelatingendatabank op ctgb.toelatingen.nl.

⁶ Hof van Justitie, 25 april 2024, ECLI:EU:C:2024:356.

⁷ Voor de precieze inhoud wordt verwezen naar de besluiten te vinden via de toelatingendatabank op ctgb.toelatingen.nl.

⁸ Voor de precieze inhoud wordt verwezen naar de besluiten te vinden via de toelatingendatabank op ctgb.toelatingen.nl.

⁹ College van Beroep voor het bedrijfsleven, 16 januari 2025, ECLI:NL:CBB:2025:17.

ongewenste effecten¹⁰ die de hormoonontregelende eigenschappen van een werkzame stof in dat middel kunnen hebben op de mens. Daarbij geldt dat bij deze beoordeling niet alleen rekening hoeft te worden gehouden met bepaalde soorten wetenschappelijke en technische kennis of het moment waarop die kennis beschikbaar is geworden (punt 77). De vaststelling of een middel hormoonontregelende eigenschappen heeft, moet gebeuren op basis van alle beschikbare, relevante en betrouwbare wetenschappelijke en technische kennis.

15 In bezwaar heeft PAN aangevoerd dat uit (onder meer) verschillende studies blijkt dat difenoconazool hormoonverstorende eigenschappen heeft. (...) Het later - in reactie op het arrest van het Hof van Justitie - ingenomen standpunt van het Ctgb dat de door PAN aangehaalde studies onvoldoende zijn om difenoconazool te identificeren als hormoonontregelend, acht het College onvoldoende. Als het Ctgb van mening is dat de door PAN aangehaalde studies niet als beschikbare, relevante en betrouwbare wetenschappelijke en technische kennis kunnen worden aangemerkt, had hij dit op een deugdelijke en inzichtelijke wijze moeten motiveren. (...)

19 (...). Zoals uit het arrest van het Hof van Justitie van 25 april 2024 (Closer) volgt is het aan het Ctgb om wetenschappelijke en technische feiten te beoordelen. (...) Dit betekent dat het Ctgb de door PAN ingebrachte wetenschappelijke en technische feiten moet beoordelen in een nieuwe beslissing op het bezwaar, met inachtneming van deze uitspraak. Uit artikel 6:19 van de Awb volgt dat het eerder ingediende bezwaar tegen het toelatingsbesluit mede betrekking heeft op het verlengingsbesluit.

Zoals hiervoor overwogen geldt dat het toelatingsbesluit (en het verlengingsbesluit) in volle omvang zal moeten worden heroverwogen, met inachtneming van alle feiten en omstandigheden van het moment van de heroverweging."

3. Omvang bezwaar en beoordeling door het college

3.1. Uit de uitspraak van het CBb (rechtsoverweging 19) volgt dat het bezwaar tegen het toelatingsbesluit mede betrekking heeft op het verlengingsbesluit en dat de besluiten in volle omvang moeten worden heroverwogen, met inachtneming van alle feiten en omstandigheden van het moment van de heroverweging. In aanvulling daarop stelt het college vast dat het bezwaar, ingevolge artikel 6:19, eerste lid Algemene wet bestuursrecht (Awb), van rechtswege mede betrekking heeft op alle na het bestreden besluit genomen besluiten tot wijziging en de verlenging van het bestreden besluit, zoals onder '1. De procedure' benoemd. De heroverweging strekt zich uit over al deze besluiten.

3.2. Daarnaast volgt uit de uitspraak van het CBb (rechtsoverweging 12) dat het onderzoek naar de toelatingsaanvraag van het middel Dagonis tot aan de beslissing op bezwaar loopt. Met inachtneming van de uitspraak van het CBb heeft het college beoordeeld:

(1) of uit de door PAN ingebrachte studies over de werkzame stof difenoconazool blijkt of er sprake van is dat de werkzame stof difenoconazool in het middel Dagonis hormoonontregelende eigenschappen heeft en of dat schadelijke effecten heeft op de mens, waarmee het college rekening moet houden; en

¹⁰ In de Nederlandse vertaling van het arrest wordt gesproken over "ongewenste effecten", terwijl het in artikel 4, derde lid onder b en in bijlage II, punt 3.6.5. van Verordening (EU) 1107/2009 over "schadelijk effect op de gezondheid van de mens" en "schadelijke effecten kunnen hebben op de mens" gaat. Ter vergelijking: de Franse vertaling van het arrest noemt "effet nocif sur la santé humaine" en de Engelse vertaling "harmful effects on human health". Het college houdt daarom hierna de term "schadelijke effecten" in plaats van ongewenste effecten aan.

(2) of er tot aan deze beslissing op bezwaar is gebleken van (nieuwe) beschikbare relevante en betrouwbare wetenschappelijke en technische kennis waaruit blijkt dat de werkzame stoffen difenoconazool en fluxapyroxad in het middel Dagonis hormoonontregelende eigenschappen hebben en er schadelijke effecten zijn op de mens, waarmee het college rekening moet houden.

3.3. Het college is tot de conclusie gekomen dat er op dit moment geen beschikbare relevante en betrouwbare wetenschappelijke en technische kennis is, waaruit blijkt dat de werkzame stoffen in het middel Dagonis hormoonontregelende eigenschappen hebben en er schadelijke effecten zijn op de mens. Het college komt dus tot het oordeel dat het bezwaar ongegrond is en het toelatingsbesluit van het middel Dagonis en de opvolgende besluiten ongewijzigd in stand kunnen blijven. Hierna wordt toegelicht hoe het college tot dit oordeel is gekomen.

4. Zienswijzen PAN en BASF

4.1. In reactie op de voorgenomen beslissing op bezwaar heeft PAN verkort weergegeven aangevoerd dat het college volgens PAN niet zou hebben geoordeeld op basis van alle relevante en betrouwbare wetenschappelijke en technische kennis, omdat:

- het college geen literatuuronderzoek zou hebben uitgevoerd om daarmee belangrijke studies van onafhankelijke wetenschappers over difenoconazool en fluxapyroxad te identificeren en om die vervolgens te kunnen beoordelen;
- het college de door PAN aangedragen studies inzake een intrekkingverzoek van PAN over difenoconazool van mei 2024 niet zou hebben meegenomen;
- het college zou hebben nagelaten de studies te beoordelen die in het kader van de (Europese) herziening van toelating beschikbaar zijn;
- het college zich uitsluitend zou richten op hormoonverstoring, terwijl alle andere schadelijke effecten (artikel 4 Verordening (EU) 1107/2009) buiten beschouwing worden gelaten.

4.2. Daarnaast heeft PAN verkort weergegeven de volgende opmerkingen gemaakt over het voorgenomen besluit:

- het college zou niet hebben onderbouwd dat effecten in vis niet relevant zijn voor mens. Uit pagina 9 van het EFSA richtsnoer over hormoonverstoring zou blijken dat informatie in vis/amfibieën relevant kan zijn voor zoogdieren;
-
- het college zou selectief citeren en de C2 classificatie onbesproken laten;
- het college zou niets hebben gedaan met de R1B-classificatie van de metaboliet 1,2,4-triazool (nieuw sinds de vorige beoordeling uit 2004 van difenoconazool);
- De bespreking van de zes door PAN ingebrachte studies zou hoogst onwetenschappelijk zijn; er zou worden uitgegaan van aannames, niet geargumenteed, onderzoek zou worden afgewezen als het niet om door de OECD goedgekeurde testen gaat en er zou steeds worden gewezen op een dossier van Spanje dat niet beschikbaar zou zijn;
- Bij het ontbreken van data zou het college afwachten (zoals voor hormoonverstoring door fluxapyroxad, laatste beoordeling in 2012) en zou het geen beoordeling uitvoeren zoals het EU Hof inzake Dagonis juist zou hebben bepaald. Dit zou in strijd zijn met de jurisprudentie en en het voorzorgsbeginsel.

4.3. BASF heeft aangegeven kennis te hebben genomen van het voorgenomen besluit en heeft daar inhoudelijk niets aan toe te voegen.

Reactie Ctgb

4.4. Het college heeft bovenstaande meegenomen in de definitieve besluitvorming. Het college bevestigt dat, waar PAN meent dat dit niet het geval is, een en ander juist geciteerd is. Waar nodig

heeft het college ter verduidelijking in deze beslissing op bezwaar nadere motivering toegevoegd. Het college concludeert dat hetgeen PAN heeft aangevoerd niet tot een andersluidend besluit leidt.

5. Beschikbare relevante en betrouwbare wetenschappelijke en technische kennis

5.1. In het navolgende licht het college ter verduidelijking toe hoe wetenschappelijke en technische kennis wordt aangemerkt als beschikbaar relevant en betrouwbaar.

Aanvaardbaarheid studies en weight of evidence

5.2. De aanvaardbaarheid van een studie wordt bepaald door de betrouwbaarheid en relevantie. De betrouwbaarheid van een studie wordt bepaald met behulp van de Klimisch criteria (Klimisch et al. 1997; doi: 10.1006/rtph.1996.1076) en wordt met een van de vier scores aangeduid: 1. betrouwbaar zonder beperkingen, 2. betrouwbaar met beperkingen, 3. niet betrouwbaar, 4. niet aanwijsbaar. De relevantie van een studie geeft aan in welke mate een studie de vereisten uit Verordening (EU) 283/2013 en Verordening (EU) 284/2013 adresseert. De punten genoemd door Kaltenhauser et al. (2017; doi 10.1016/j.yrtph.2017.06.010) worden hiervoor als basis gebruikt. In lijn met een technisch rapport van EFSA (EFSA Supporting publication 2023:EN-827) worden hiervoor drie categorieën aangehouden: 1. Hoge relevantie, 2. Beperkte relevantie, 3. Lage relevantie. De combinatie van de betrouwbaarheid en relevantie van een studie bepaalt de uiteindelijke aanvaardbaarheid van de studie. Hiervoor worden drie categorieën toegepast: acceptabel, aanvullend ("supplementary") en niet acceptabel.

5.3. Alle relevante, betrouwbare wetenschappelijke technische kennis wordt vervolgens tegen elkaar afgewogen om tot een eindconclusie te komen, gebruik makend van een weight of evidence aanpak, zoals beschreven in de EFSA Guidance on the use of weight of evidence approach in scientific assessments (doi: 10.2903/j.efsa.2017.4971). Hierbij krijgen relevante en betrouwbare studies meer gewicht mee dan minder betrouwbare/relevante studies. Studies die niet relevant en/of betrouwbaar zijn (en dus niet acceptabel) worden niet meegenomen in de weight of evidence beoordeling. Met behulp van alle beschikbare relevante, betrouwbare wetenschappelijke technische kennis wordt bepaald of een bepaalde hypothese voldoende wordt ondersteund en een eindconclusie kan worden getrokken.

6. Beoordeling van de door PAN ingebrachte studies

6.1. In de bezwaarprocedure heeft PAN als bijlage bij het bezwaarschrift een zestal publicaties over studies ingebracht waaruit zou blijken dat de werkzame stof difenoconazool hormoonontregelende eigenschappen heeft. Het gaat om publicaties van Liang et al 2015 en Teng 2018 over zebravis, studies van Dong 2017 en 2018 over de vis marine medaka en studies van Hinfray et al. 2006 over de regenboogforel.

6.2. PAN heeft zowel in het bezwaar- en beroepschrift aangevoerd dat de beschikbare onderzoeken, in vis, maar volgens PAN met een grote relevantie voor andere dieren zoals de mens (onder de internationaal in de OECD overeengekomen testen voor hormoonontregeling, gebruikt door de EU, zijn ook vistesten), naar de mening van PAN duidelijk laten zien dat difenoconazool hormoonontregelende eigenschappen heeft (remming aromatase, effecten op schildklierhormonen en gentranscriptie op groeihormonen), schadelijke effecten op organismen (reproductie, spermatogenese, effecten nageslacht) en plausibele verbanden tussen die twee bestaan (U-shaped mechanism, down-regulation mRNA, veranderde steroid sex hormonen).

6.3. In het kader van een andere lopende bezwaarprocedure, waarbij PAN op 30 augustus 2024 bezwaar heeft gemaakt tegen de afwijzing van het college om alle middelen op basis van de werkzame

stof difenoconazool in te trekken, heeft PAN nog twaalf andere publicaties over studies ingebracht waaruit zou blijken dat de werkzame stof difenoconazool hormoonontregelende eigenschappen heeft. In reactie op de voorgenomen beslissing op bezwaar heeft PAN aangevoerd dat het college deze publicaties niet heeft meegenomen. Het college vat dit op als een verzoek om ook de beoordeling van deze publicaties van studies in onderhavige beslissing op bezwaar op te nemen.

Reactie Ctgb

6.4. Het college stelt voorop dat uit het arrest van het Hof van Justitie volgt dat het college bij het onderzoek van een aanvraag voor toelating van een gewasbeschermingsmiddel rekening moet houden met de schadelijke effecten die de hormoonontregelende eigenschappen van een werkzame stof in dat middel kunnen hebben op de mens. Dit gelet op de op het moment van dat onderzoek beschikbare relevante en betrouwbare wetenschappelijke en technische kennis, die met name vervat is in punt 3.6.5 van bijlage II bij Verordening (EU) 1107/2009.

6.5. Het college acht de door PAN ingebrachte studies niet relevant voor het onderzoek naar schadelijke effecten die de hormoonontregelende eigenschappen van de werkzame stof difenoconazool in het middel Dagonis zou kunnen hebben op de mens. Het college is van oordeel dat data uit onderzoek uitgevoerd in vissen niet representatief zijn voor effecten in zoogdieren (waaronder de mens). Voor de beoordeling van mogelijke hormoonontregelende effecten in de mens, wordt namelijk uitgegaan van studies uitgevoerd in zoogdieren (o.a. muis, rat, konijn, hond). Deze studies zijn voorgeschreven in de Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009 (hierna: ED guidance)¹¹ en Revised Guidance Document 150 on Standardised Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption (hierna: OECD guidance document 150)¹². Voor niet-zoogdieren worden onder meer studies in vis voorgeschreven.¹³

6.6. Ter achtergrond licht het Ctgb nog toe dat de studies uitgevoerd in vis wel relevant zijn voor de ecotoxicologische beoordeling van de werkzame stof. Studies uitgevoerd in onder andere vis zijn voorgeschreven om de effecten in niet-zoogdieren te onderzoeken, zoals ook volgt uit het OECD guidance document 150.

6.7. In januari 2024 heeft de aanvrager van de verlenging van de goedkeuring van de werkzame stof difenoconazool aanvullende gegevens aangeleverd over hormoonontregeling (studies, literatuur en een update van de hormoonontregelingsbeoordeling). In de aanvullende geleverde informatie is ook een update van de literatuur opgenomen specifiek voor hormoonontregeling (zoekperiode 1997 - juli 2023). De meeste van de door PAN ingebrachte studies maken deel uit van de door de aanvrager ingebrachte informatie¹⁴. Momenteel worden deze gegevens door Rapporteur Member State (RMS) Spanje beoordeeld. De uitkomst daarvan is nog niet bekend.

¹¹ Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009, zie: [Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations \(EU\) No 528/2012 and \(EC\) No 1107/2009](#).

¹² Revised Guidance Document 150 on Standardised Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption, zie: https://www.oecd.org/en/publications/guidance-document-on-standardised-test-guidelines-for-evaluating-chemicals-for-endocrine-disruption-2nd-edition_9789264304741-en.html.

¹³ Zie ook OECD guidance document 150, pagina 42: *Subsequent sections of this document will deal separately and in detail with in vitro mechanistic screens and in vivo screens and tests covering endpoints relevant for humans or vertebrate wildlife. In the context of non-mammalian wildlife screens and tests, the test species are fish, amphibians, birds, molluscs, crustaceans and insects.* Tabellen met welke studies/data te gebruiken zijn steeds gesplitst in mammalian en non-mammalian (zoogdier/niet-zoogdier). Zie bijvoorbeeld Table B1 vanaf pagina 57.

¹⁴ Met uitzondering van Draskau et al 2022, Yang et al 2023, Liu et al 2022, Wang et al 2021, Mu et al 2016.

6.8. Het klopt dat, zoals PAN heeft aangevoerd, uit pagina 9 van de ED guidance volgt dat het zou kunnen zijn dat data uit andere diersoorten, bijvoorbeeld vis, informatie zou kunnen geven over hormoonontregelende effecten in zoogdieren. Dit betekent echter niet dat mogelijke hormoonontregelende effecten in vissen betekenen dat er sprake is van hormoonontregelende effecten in zoogdieren, waaronder de mens. Hiervoor is nader onderzoek nodig. Bovendien volgt uit de ED guidance dat alle data op een holistische manier moet worden meegenomen en wordt voorgeschreven hoe informatie moet worden verzameld, gewogen en geordend op relevantie en betrouwbaarheid. Hierbij wordt aan studies in zoogdieren meer gewicht toegekend. In het algemeen geldt dat wanneer relevante en betrouwbare studies in zoogdieren geen hormoonontregelende effecten laten zien, de conclusie blijft dat de werkzame stof geen hormoonontregelaar is.

6.9. Hierna wordt per publicatie toegelicht wat daarvan de inhoud is en waarom het college de specifieke publicatie niet relevant acht voor het onderzoek naar schadelijke effecten die de hormoonontregelende eigenschappen van de werkzame stof difenoconazool in het middel Dagonis zouden kunnen hebben op de mens.

6.10. Het college maakt daarbij voorafgaand de algemene opmerking dat een toelatingsbesluit berust op een beoordeling van wetenschappelijke en technische feiten. Die beoordeling geschiedt op basis van de zogenaamde *weight of evidence approach*¹⁵, waarbij de beschikbare, relevante en betrouwbare wetenschappelijke en technische kennis tegen elkaar wordt afgewogen om tot een conclusie te komen. Een (enkele) studie zal dus altijd moeten worden afgewogen tegen andere beschikbare, relevante en betrouwbare wetenschappelijke kennis. Het is gezien de grote complexiteit van de beoordeling aan (de wetenschappelijk beoordelaars van) het college om de wetenschappelijke en technische feiten te beoordelen.¹⁶

6.11. Gebleken is dat de door PAN ingebrachte studies over het algemeen niet uitgevoerd zijn volgens vastgestelde of gevalideerde testmethodieken (bijvoorbeeld conform de OECD-testrichtlijnen). Het gebruik van gevalideerde standaard testmethoden¹⁷, uitgevoerd onder Good Laboratory Practice (GLP), draagt bij aan het verkrijgen van betrouwbare testresultaten. Wanneer studies niet zijn uitgevoerd in lijn met vastgestelde testrichtlijnen kan dit de betrouwbaarheid van de studie beïnvloeden. Voor het trekken van een eindconclusie wordt alle beschikbare en acceptabele informatie meegenomen en tegen elkaar afgewogen in de *weight of evidence approach*. Aan volledig acceptabele studies wordt meer gewicht toegekend dan aan studies van lagere betrouwbaarheid of relevantie.

Dong et al. 2018 en Dong et al. 2017

6.12. Het gaat om de publicaties met de titel:

- *'Reproductive effects of life-cycle exposure to difenoconazole on female marine medaka (Oryzias melastigma) X'*, Dong et al. 2017, en;
- *'Exposure to difenoconazole inhibits reproductive ability in male marine medaka (Oryzias melastigma) X'*, Dong et al. 2018.

6.13. Deze publicaties beschrijven mogelijke effecten van blootstelling aan de werkzame stof difenoconazool op de voortplanting van de mannelijke (Dong et al. 2018) en vrouwelijke (Dong et al. 2017) marine medaka vis. Zoals hiervoor toegelicht is onderzoek uitgevoerd in vissen niet representatief voor het voorspellen van effecten in zoogdieren zoals mensen. Deze studies in een niet-

¹⁵ Zie de EFSA Guidance on the use of weight of evidence approach in scientific assessments, te raadplegen via: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2017.4971>.

¹⁶ HvJEU 25 april 2024, ECLI:EU:C:2024:350 (Closer), r.o. 71-76.

¹⁷ Voor hormoonontregeling staat in de ED guidance en het OECD guidance document 150 beschreven welke testmethoden moeten worden toegepast.

standaard testsysteem (vis) hebben geen invloed op de beoordeling voor hormoonontregeling in de mens.

6.14. Mogelijke effecten van de werkzame stof difenoconazool op de voortplanting van de mens zijn onderzocht in het nog aan beoordeling door RMS Spanje onderhevige stofdossier van difenoconazool (RAR versie juli 2022) met een gestandaardiseerde en gevalideerde testmethodiek in zoogdieren (OECD-testrichtlijn 416¹⁸)¹⁹. In deze studie in ratten werden geen effecten op de voortplanting gevonden tot aan de hoogst geteste dosering van 189 mg/kg lichaamsgewicht per dag aan difenoconazool. Voortplanting is ook besproken door het Risk Assessment Committee (RAC) voor mogelijke classificatie. RAC heeft geconcludeerd dat er geen effecten op voortplanting zijn waargenomen en dat er geen classificatie nodig is (RAC-opinie 10-06-2021²⁰; opgenomen in de 21^e Adaption to Technical Progress (ATP) op de CLP Verordening (Verordening (EU) 2024/197))²¹. In reactie op hetgeen PAN heeft aangevoerd, dat er aldus PAN geen schadelijke effecten op de voortplanting zijn door blootstelling aan difenoconazool, terwijl uit de RAC opinie zou blijken dat er wel schadelijke effecten op de ontwikkeling zijn aangetoond (maar geen classificatie nodig wordt geacht), licht het college toe dat voortplanting en ontwikkeling twee aparte eindpunten zijn en ook aparte classificaties kennen onder de CLP Verordening.

Hinfray et al. 2006

6.15. Het gaat om de publicatie met de titel:

'Inhibition of rainbow trout (Oncorhynchus mykiss) P450 aromatase activities in brain and ovarian microsomes by various environmental substances'.

6.16. In deze publicatie worden de resultaten gepresenteerd van de screening van 43 stoffen (waaronder de werkzame stof difenoconazool) op de aromatase enzymactiviteit in hersen- en eierstok-microsomen van de regenboogforel. Blootstelling aan difenoconazool verlaagde de aromatase activiteit. Deze test uitgevoerd in vissen is niet de standaardtest om aromatase activiteit te onderzoeken voor de mens. De geaccepteerde testmethode hiervoor is US EPA OPPTS 890.1200, zoals beschreven staat in tabel 4, pagina 33 van de ED guidance en in sectie A.2, tabel op pagina 20 van het OECD guidance document 150.

6.17. Deze publicatie over een studie uitgevoerd in een niet-standaard testsysteem (vis) heeft geen invloed op de beoordeling voor hormoonontregeling in de mens.

Teng et al. 2017

6.18. Het gaat om de publicatie met de titel:

'Sex-specific effects of difenoconazole on the growth hormone endocrine axis in adult zebrafish (Danio rerio)'.

6.19. Deze publicatie beschrijft mogelijke effecten van blootstelling aan difenoconazool op groeihormonen in de ontwikkeling van de zebravis (*Danio rerio*). Er werden effecten geobserveerd op een aantal geteste groeihormonen en daarnaast werd een lager gewicht van de lever en eierstokken gezien na blootstelling aan difenoconazool voor zeven dagen.

¹⁸ OECD testrichtlijn 416, zie: <https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/topics/policy-sub-issues/testing-of-chemicals/previous-test-guidelines/section-4/replaced-test-guidelines/replaced-test-guideline-416-1983.pdf>

¹⁹ Het werkzame stofdossier is niet openbaar beschikbaar. Er is wel een openbare versie opvraagbaar bij EFSA.

²⁰ RAC opinie 10-06-2021, zie: <https://echa.europa.eu/documents/10162/4ac9083b-7ba8-5b65-8b62-d9a11e4221a9>.

²¹ GEDELEGEERDE VERORDENING (EU) 2024/197 VAN DE COMMISSIE van 19 oktober 2023 tot wijziging van Verordening (EG) nr. 1272/2008 wat de geharmoniseerde indeling en etikettering van bepaalde stoffen betreft, zie: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/PDF/?uri=OJ:L_202400197.

6.20. Onderzoek uitgevoerd in vissen is niet representatief voor het voorspellen van effecten in zoogdieren zoals mensen. Deze studie in een niet-standaard testsysteem (zebravis) heeft geen invloed op de beoordeling voor hormoonontregeling in de mens.

6.21. In het Europese stofdossier zijn studies beschikbaar uitgevoerd in zoogdieren, wat het modeldier is voor onderzoek naar mogelijke effecten in de mens. In de beschikbare database in zoogdieren is geen informatie beschikbaar over specifieke groeihormonen. Dit is ook geen datavereiste onder Verordening (EU) 283/2013 of onder de vastgestelde en gevalideerde OECD-testrichtlijnen. Ontwikkelingstoxiciteit is wel onderzocht in het stofdossier met gestandaardiseerde en gevalideerde testmethoden in zoogdieren (volgens de OECD-testrichtlijnen). In deze studies werden in ratten en konijnen effecten geobserveerd bij de hoogst geteste doseringen, in aanwezigheid van ernstige toxiciteit in de moederdieren. Deze hoogste testdosering was te hoog om nog betrouwbare resultaten met betrekking tot ontwikkelingstoxiciteit te kunnen onderzoeken, waardoor niet kan worden bepaald of de geziene effecten directe effecten op de ontwikkeling zijn of dat deze veroorzaakt worden doordat de moederdieren te ziek waren (indirect effect). Deze bevindingen zijn ook beoordeeld door het RAC voor mogelijke classificatie. Het RAC heeft geconcludeerd dat milde, reversibele effecten werden waargenomen in de pups en dat deze milde effecten waarschijnlijk gerelateerd waren aan ernstige toxiciteit in de moederdieren waardoor dit wordt gezien als een indirect effect en niet een direct effect op de ontwikkeling; difenoconazool is niet geclassificeerd voor ontwikkelingstoxiciteit (RAC-opinie 10-06-2021; opgenomen in de 21e ATP op de CLP Verordening). De bevindingen in de ontwikkelingstoxiciteitstudies in zoogdieren zijn reeds meegenomen in de lopende Europese beoordeling voor hormoonontregeling en besproken in een expertmeeting waarin werd geconcludeerd dat er geen door hormoonontregeling gemedieerde effecten werden gezien.

Teng et al. 2018

6.22. Het gaat om de publicatie met de titel:

'Effects of the bioconcentration and parental transfer of environmentally relevant concentrations of difenoconazole on endocrine disruption in zebrafish (Danio rerio)'.

6.23. Deze publicatie beschrijft mogelijke effecten van blootstelling aan difenoconazool op voortplanting en ontwikkeling in de zebravis (*Danio rerio*). Vis-specifieke eindpunten zijn gemeten (o.a. VTG, hatching rate).

6.24. Onderzoek in vissen is niet representatief voor het voorspellen van effecten in zoogdieren zoals mensen. Deze studie in een niet-standaard testsysteem (zebravis) heeft geen invloed op de beoordeling voor hormoonontregeling in de mens.

6.25. Mogelijke effecten op de voortplanting en ontwikkeling van de mens zijn onderzocht in het stofdossier voor difenoconazool (RAR-versie juli 2022) met gestandaardiseerde en gevalideerde testmethoden in zoogdieren (OECD-testrichtlijnen). Er werden geen effecten op de voortplanting geobserveerd in ratten tot aan de hoogst geteste dosering van 189 mg/kg lichaamsgewicht per dag aan difenoconazool. Voortplanting is ook besproken door het RAC voor mogelijke classificatie. RAC heeft geconcludeerd dat er geen effecten op voortplanting zijn waargenomen en dat er geen classificatie nodig is (RAC-opinie 10-06-2021; opgenomen in de 21e ATP op de CLP Verordening). Mogelijke effecten op de ontwikkeling zijn onderzocht in ratten en konijnen, waarbij effecten werden geobserveerd bij de hoogst geteste doseringen, in aanwezigheid van ernstige toxiciteit in de moederdieren. Deze bevindingen zijn ook beoordeeld door het RAC voor mogelijke classificatie; het RAC heeft geconcludeerd dat milde, reversibele effecten werden waargenomen en dat de geziene milde effecten waarschijnlijk gerelateerd waren aan ernstige toxiciteit in de moederdieren; difenoconazool is niet geclassificeerd voor ontwikkelingstoxiciteit (RAC-opinie 10-06-2021; opgenomen in de 21e ATP op de CLP Verordening). De bevindingen in de voortplantings- en

ontwikkelingstoxiciteitstudies in zoogdieren zijn reeds meegenomen in de lopende Europese beoordeling voor hormoonontregeling en besproken in een expertmeeting waarin werd geconcludeerd dat er geen door hormoonontregeling gemedieerde effecten werden gezien.

Liang et al. 2015

6.26. Het gaat om de publicatie met de titel:

'Exposure to difenoconazole causes changes of thyroid hormone and gene expression levels in zebrafish larvae'.

6.27. Deze publicatie omschrijft mogelijke effecten van blootstelling aan de werkzame stof difenoconazool op ontwikkeling, genexpressie en schildklierhormoon niveaus in larves van de zebravis. Er werd een verlaging in schildklierhormoon T4 gevonden.

6.28. Onderzoek in vissen is niet representatief voor het voorspellen van effecten in zoogdieren, zoals mensen. Deze studie in een niet-standaard testsysteem (zebravis) heeft geen invloed op de beoordeling voor hormoonontregeling in de mens.

6.29. In het stofdossier is geen schildklierhormoondata in zoogdieren (waaronder mensen) beschikbaar. Echter, schildklier gerelateerde activiteit (o.a. schildklier-receptor, DIO, NIS, TPO) of negatieve effecten (schildklier gewicht en histopathologie) werden niet gezien. Eerder is in de EFSA-expertmeeting al geconcludeerd dat difenoconazool geen hormoonontregelaar is m.b.t. de schildklier (TC55 juni 2021²²).

Mu et al. 2015

6.30. Het gaat om de publicatie met de titel:

"Sex specific response in cholesterol level in zebrafish after long-term exposure of difenoconazole"

6.31. Deze publicatie beschrijft mogelijke effecten van blootstelling aan difenoconazool op cholesterolniveaus in de zebravis (*Danio rerio*). Blootstelling aan difenoconazool resulteerde in een verlaagd cholesterolniveau in mannelijke zebravis – in vrouwelijke zebravis werd geen effect waargenomen. Onderzoek in vissen is niet gevalideerd voor het voorspellen van effecten in zoogdieren zoals mensen.

6.32. In het Europese stofdossier is informatie beschikbaar over cholesterol in zoogdieren, aangezien deze parameter standaard wordt meegenomen in de klinische chemie onderzoeken uitgevoerd volgens de OECD-testrichtlijnen. In enkele studies werd een verhoogd cholesterol gevonden in ratten bij hoge doseringen waarbij ook andere systemische effecten werden gezien. De combinatie van deze effecten (o.a. verhoogd cholesterol, leverenzym inductie, toegenomen lever gewicht en celdeling) duidt op effecten op de lever. In de meeste studies in zoogdieren werd geen effect op cholesterol waargenomen. Deze bevindingen zijn reeds meegenomen in de afleiding van de toxicologische grenswaarden en zijn niet direct van invloed op de beoordeling van mogelijke hormoonontregeling.

6.33. Deze studie in een niet-standaard testsysteem (zebravis) heeft geen invloed op de beoordeling voor hormoonontregeling in de mens.

Chen et al. 2022

6.34. Het gaat om de publicatie met de titel:

²² Deze notulen zijn niet openbaar beschikbaar; in de EFSA ED database wordt bij de stof difenoconazole wel verwezen naar deze notulen.

*"Environmental hormone effects and bioaccumulation of propiconazole and difenoconazole in *procypris merus*"*

6.35. Deze publicatie omschrijft mogelijk effecten van blootstelling aan difenoconazool op hormonen en bioaccumulatie in karpers (*Procypris merus*). Na zeven dagen blootstelling werd een toename in T3 en afname in T4 gevonden. Onderzoek in vissen is niet gevalideerd voor het voorspellen van effecten in zoogdieren zoals mensen. In het stofdossier is geen schildklierhormoondata in zoogdieren beschikbaar. Echter schildklier gerelateerde activiteit (o.a. schildklier-receptor, DIO, NIS, TPO) of negatieve effecten (schildklier gewicht en histopathologie) werden niet gezien. Eerder is in de EFSA-expertmeeting al geconcludeerd dat difenoconazool geen hormoonontregelaar is m.b.t. de schildklier (TC55 juni 2021).

6.36. Deze studie in een niet-standaard testsysteem (vis) heeft geen invloed op de beoordeling voor hormoonontregeling in de mens.

Mu et al. 2015

6.37. Het gaat om de publicatie met de titel:

"Evaluation of acute and developmental effects of difenoconazole via multiple stage zebrafish assays"

6.38. Deze publicatie beschrijft mogelijke effecten van blootstelling aan difenoconazool op mogelijke acute toxiciteit en op de ontwikkeling van de zebravis. Na blootstelling aan difenoconazool werden effecten gezien op eindpunten gerelateerd aan de ontwikkeling van de zebravis. Onderzoek in vissen is niet gevalideerd voor het voorspellen van effecten in zoogdieren zoals mensen.

6.39. Ontwikkelingstoxiciteit is onderzocht in het stofdossier met gestandaardiseerde en gevalideerde testmethoden in zoogdieren (OECD-testrichtlijnen). In deze studies in ratten en konijnen werden effecten geobserveerd bij de hoogst geteste doseringen, in aanwezigheid van ernstige toxiciteit in de moederdieren. Deze bevindingen zijn ook beoordeeld door het RAC voor mogelijke classificatie; het RAC heeft geconcludeerd dat milde, reversibele effecten werden waargenomen en dat de geziene milde effecten waarschijnlijk gerelateerd waren ernstige toxiciteit in de moederdieren; difenoconazool is niet geclassificeerd voor ontwikkelingstoxiciteit (RAC-opinie 10-06-2021; opgenomen in de 21e ATP op de CLP Verordening). De bevindingen in de ontwikkelingstoxiciteitstudies in zoogdieren zijn reeds meegenomen in de Europese beoordeling voor hormoonontregeling; hierin is geconcludeerd dat er geen door hormoonontregeling gemedieerde effecten werden gezien.

6.40. Deze studie in een niet-standaard testsysteem (zebravis) heeft geen invloed op de beoordeling voor hormoonontregeling in de mens.

Chen et al. 2022

6.41. Het gaat om de publicatie met de titel:

"Exposure to difenoconazole induces reproductive toxicity in zebrafish by interfering with gamete maturation and reproductive behaviour"

6.42. Deze publicatie beschrijft mogelijke effecten van blootstelling aan difenoconazool op de ontwikkeling van de zebravis. Na blootstelling aan difenoconazool werden effecten gezien op eindpunten gerelateerd aan de ontwikkeling van de zebravis, zoals de productie van eitjes en de bevruchtingsgraad. Onderzoek in vissen is niet gevalideerd voor het voorspellen van effecten in zoogdieren zoals mensen.

6.43. Ontwikkelingstoxiciteit is onderzocht in het stofdossier met gestandaardiseerde en gevalideerde testmethoden in zoogdieren (OECD-testrichtlijnen). In deze studies in ratten en konijnen werden effecten geobserveerd bij de hoogst geteste doseringen, in aanwezigheid van ernstige toxiciteit in de moederdieren. Deze bevindingen zijn ook beoordeeld door het RAC voor mogelijke classificatie; het RAC heeft geconcludeerd dat milde, reversibele effecten werden waargenomen en dat de geziene milde effecten waarschijnlijk gerelateerd waren ernstige toxiciteit in de moederdieren; difenoconazool is niet geclassificeerd voor ontwikkelingstoxiciteit (RAC-opinie 10-06-2021; opgenomen in de 21e ATP op de CLP Verordening). De bevindingen in de ontwikkelingstoxiciteitstudies in zoogdieren zijn reeds meegenomen in de Europese beoordeling voor hormoonontregeling; hierin is geconcludeerd dat er geen door hormoonontregeling gemedieerde effecten werden gezien.

6.44. Deze studie in een niet-standaard testsysteem (zebravis) heeft geen invloed op de beoordeling voor hormoonontregeling in de mens.

Draskau et al. 2022

6.45. Het gaat om de publicatie met de titel:

"Azole fungicides and their endocrine disrupting properties: perspectives on sex hormone dependent reproductive development"

6.46. Dit is een review artikel zonder originele data. Deze publicatie beschrijft blootstelling aan verschillende azolen (m.n. als medicatie) en mogelijke verstoring van sekshormoon synthese en daarmee de seksuele ontwikkeling. In deze review wordt difenoconazool niet specifiek benoemd. Omschreven negatieve effecten na blootstelling aan azolen die genoemd worden: kortere anogenitale afstand (AGD) in mannen, tepelretentie in mannen, misvormde externe genitalia, effecten op sperma, verandering in hormonen zoals testosteron en progesteron.

6.47. De publicatie bevat geen informatie over difenoconazool. Omschreven eindpunten zijn onderzocht in de reeds beschikbare en aanvullend geleverde informatie op Europees niveau. In de beschikbare database voor difenoconazool in zoogdieren werden geen effecten gevonden op AGD, tepelontwikkeling, externe genitalia of sperma tot de hoogst geteste dosering van ongeveer 200 mg/kg lichaamsgewicht per dag.

6.48. Deze review zonder originele data of informatie over difenoconazool heeft geen invloed op de beoordeling voor hormoonontregeling in de mens.

28. Zheng et al. 2023

6.49. Het gaat om de publicatie met de titel:

"Difenoconazole exposure induces retinoid acid signalling dysregulation and testicular injury in mice testes"

6.50. In deze publicatie worden de resultaten gepresenteerd van een studie kijkend naar mogelijke effecten van difenoconazool op de retinoïc acid (RA) signalering en effecten op de testis van muizen. Mannelijke muizen zijn gedurende 35 dagen blootgesteld aan 0, 20 of 40 mg/kg lichaamsgewicht per dag difenoconazool via gavage. Na blootstelling werden lager lichaamsgewicht, relatief testesgewicht, sperma aantallen en testosteron niveau gevonden en indicaties voor verstoring van de RA pathway.

6.51. Het onderzoek in deze publicatie is niet uitgevoerd volgens vastgestelde en gevalideerde testmethoden. Onder andere is het aantal dieren per groep te laag, zijn er geen of te weinig details gegeven omtrent de proefdieren, is er te weinig onderzoek gedaan naar systemische toxiciteit en zijn

er geen ruwe data beschikbaar. Deze tekortkomingen in deze publicatie zorgen voor een lagere betrouwbaarheid.

6.52. In de beschikbare database voor difenoconazool in zoogdieren, met studies uitgevoerd volgens vastgestelde en gevalideerde OECD-testrichtlijnen, werden geen effecten gevonden op sperma tot de hoogst geteste dosering van ongeveer 200 mg/kg lichaamsgewicht per dag in ratten of op testesgewicht of testis histopathologie in muis, rat of hond.

6.53. Deze studie zou meegenomen moeten worden in de gehele beoordeling van hormoonontregeling, waarbij aan deze studie minder gewicht wordt toegekend, dan aan een studie uitgevoerd volgens de standaard testrichtlijnen. Aangezien in de overige studies geen effecten werden gezien op de betreffende eindpunten, veranderen de uitkomsten van deze publicatie de eindconclusie niet.

Yang et al. 2023

6.54. Het gaat om de publicatie met de titel:

"Developmental neurotoxicity of difenoconazole in zebrafish embryos"

6.55. In deze publicatie worden de resultaten omschreven van een onderzoek naar ontwikkelingsneurotoxiciteit in zebravis embryo's. In de blootgestelde zebravis embryo's werden lager gewicht, lagere hartslag, meer malformaties, afgenomen locomotor activiteit en toegenomen acetylcholinesterase activiteit gevonden na blootstelling aan difenoconazool.

6.56. Deze test onderzoekt neurotoxiciteit, en niet specifiek hormoonontregeling. Deze test in zebravissen is niet de standaardtest om ontwikkelingsneurotoxiciteit te onderzoeken voor de mens. De geaccepteerde testmethode hiervoor is OECD 426, uitgevoerd in de rat. Het stofdossier bevat geen ontwikkelingsneurotoxiciteit studie. Er zijn wel acute en korte-termijn neurotoxiciteit studies beschikbaar, welke geen neurotoxische effecten lieten zien na blootstelling tot de hoogste dosering van 2000 mg/kg lichaamsgewicht (acuut) of 120 mg/kg lichaamsgewicht/dag (90-dagen studie). Omdat er geen neurotoxische effecten werden gezien, is er geen trigger voor het uitvoeren van een ontwikkelingsneurotoxiciteit studie in de rat.

6.57. Deze neurotoxiciteit studie in een niet-standaard testsysteem (zebravis) heeft geen invloed op de beoordeling voor hormoonontregeling in de mens.

Liu et al. 2022

6.58. Het gaat om de publicatie met de titel:

"Difenoconazole disrupts the blood-brain barrier and results in neurotoxicity in carps by inhibiting the Nrf2 pathway mediated ROS accumulation"

6.59. Deze publicatie omschrijft de mogelijke effecten van difenoconazool op de bloed-hersenbarrière en neurotoxiciteit in karpers. Na blootstelling aan difenoconazool werden signalen van oxidatieve stress gevonden, was de bloed-hersenbarrière aangetast en meer permeabel en werden effecten op het gedrag van de vissen geobserveerd.

6.60. Deze publicatie betreft onderzoek naar neurotoxiciteit, en niet specifiek naar hormoonontregeling. De testen zijn uitgevoerd in vissen (karpers), wat niet het standaard testsysteem is voor effecten in de mens (zoogdieren). De standaardtesten om onderzoek te doen naar mogelijke neurotoxiciteit worden uitgevoerd in zoogdieren (voorkeur in ratten), volgens een globaal vastgestelde en gevalideerde testmethode (OECD 424). In het Europese stofdossier van difenoconazool is neurotoxiciteit in zoogdieren onderzocht en hierbij werden geen neurotoxische

effecten gezien na blootstelling tot de hoogste dosering van 2000 mg/kg lichaamsgewicht (acuut) of 120 mg/kg lichaamsgewicht/dag (90-dagen studie).

6.61. Deze neurotoxiciteit studie in een niet-standaard testsysteem (vis) heeft geen invloed op de beoordeling voor hormoonontregeling in de mens.

Wang et al. 2021

6.62. Het gaat om de publicatie met de titel:

"Difenoconazole induces oxidative DNA damage and mitochondria mediated apoptosis in SH-SY5Y cells"

6.63. Deze publicatie betreft een onderzoek naar oxidatieve stress en celdood in een in vitro systeem met een humane neuroblastoma cellijn (SH-SY5Y). Na blootstelling aan difenoconazool werd meer celdood geobserveerd en minder cel proliferatie met indicaties van oxidatieve stress.

6.64. Het betreft onderzoek naar neurotoxiciteit, niet specifiek naar hormoonontregeling. De testen zijn uitgevoerd in een zoogdiersysteem, echter in vitro in cellen en niet in een geheel organisme. Vertaling naar effecten en effectdoseringen in een geheel celsysteem zijn lastig te maken. Daarnaast is neurotoxiciteit onderzocht in het Europese stofdossier van difenoconazool en hierbij werden geen neurotoxische effecten gezien na blootstelling tot de hoogste dosering van 2000 mg/kg lichaamsgewicht (acuut) of 120 mg/kg lichaamsgewicht/dag (90-dagen studie).

6.65. Deze neurotoxiciteit studie in een niet-standaard testsysteem heeft geen invloed op de beoordeling voor hormoonontregeling in de mens.

Mu et al. 2016

6.66. Het gaat om de publicatie met de titel:

"The developmental effect of difenoconazole on zebrafish embryos: a mechanism research"

6.67. Het betreft een onderzoek naar mogelijke effecten op de ontwikkeling van zebravisembryo's na blootstelling aan difenoconazool. Na blootstelling aan difenoconazool werden effecten gezien op eindpunten gerelateerd aan de ontwikkeling van de zebravis. Onderzoek in vissen is niet gevalideerd voor het voorspellen van effecten in zoogdieren zoals mensen.

6.68. Ontwikkelingstoxiciteit is onderzocht in het stofdossier met gestandaardiseerde en gevalideerde testmethoden in zoogdieren (OECD-testrichtlijnen). In deze studies in ratten en konijnen werden effecten geobserveerd bij de hoogst geteste doseringen, in aanwezigheid van ernstige toxiciteit in de moederdieren. Deze bevindingen zijn ook beoordeeld door het RAC voor mogelijke classificatie; het RAC heeft geconcludeerd dat milde, reversibele effecten werden waargenomen en dat de geziene milde effecten waarschijnlijk gerelateerd waren aan ernstige toxiciteit in de moederdieren; difenoconazool is niet geclassificeerd voor ontwikkelingstoxiciteit (RAC-opinie 10-06-2021; opgenomen in de 21e ATP op de CLP Verordening). De bevindingen in de ontwikkelingstoxiciteitstudies in zoogdieren zijn reeds meegenomen in de Europese beoordeling voor hormoonontregeling; hierin is geconcludeerd dat er geen door hormoonontregeling gemedieerde effecten werden gezien.

6.69. Deze studie in een niet-standaard testsysteem (zebravis) heeft geen invloed op de beoordeling voor hormoonontregeling in de mens.

Dimopoulou et al. 2017

6.70. Het gaat om de publicatie met de titel:

"Embryotoxic and pharmacologic potency ranking of six azoles in the rat whole embryo culture by morphological and transcriptomic analysis"

6.71. Deze publicatie beschrijft het gebruik van de rat whole embryo culture (WEC) om mechanistisch onderzoek te doen naar mogelijke embryotoxiciteit. In de studie zijn zes azolen getest, waaronder difenoconazool. Het betreft een niet-standaard, niet gevalideerde testmethodiek, die vooralsnog wordt gebruikt als screening methodiek, voordat er dierstudies worden uitgevoerd. Ontwikkelingstoxiciteit is onderzocht in het stofdossier met gestandaardiseerde en gevalideerde testmethoden in zoogdieren (OECD-testrichtlijnen). In deze studies in ratten en konijnen werden effecten geobserveerd bij de hoogst geteste doseringen, in aanwezigheid van ernstige toxiciteit in de moederdieren. Deze bevindingen zijn ook beoordeeld door het RAC voor mogelijke classificatie; het RAC heeft geconcludeerd dat milde, reversibele effecten werden waargenomen en dat de geziene milde effecten waarschijnlijk gerelateerd waren ernstige toxiciteit in de moederdieren; difenoconazool is niet geclassificeerd voor ontwikkelingstoxiciteit (RAC-opinie 10-06-2021; opgenomen in de 21e ATP op de CLP Verordening). De bevindingen in de ontwikkelingstoxiciteitstudies in zoogdieren zijn reeds meegenomen in de Europese beoordeling voor hormoonontregeling; hierin is geconcludeerd dat er geen door hormoonontregeling gemedieerde effecten werden gezien.

6.72. Deze studie in een niet-standaard testsysteem (rat WEC) heeft geen invloed op de beoordeling voor hormoonontregeling in de mens.

Chang et al. 2023

6.73. Het gaat om de publicatie met de titel:

"Developmental defects and potential mechanisms in F1 generation of parents exposed to difenoconazole at different life stages of zebrafish"

6.74. Het betreft een onderzoek naar mogelijke effecten op de ontwikkeling van de zebravis na blootstelling aan difenoconazool. Na blootstelling aan difenoconazool werden effecten gezien op eindpunten gerelateerd aan de ontwikkeling van de zebravis en indicaties van verstoring van de steroïde hormoon synthese. Onderzoek in vissen is niet gevalideerd voor het voorspellen van effecten in zoogdieren zoals mensen.

6.75. Ontwikkelingstoxiciteit is onderzocht in het stofdossier met gestandaardiseerde en gevalideerde testmethoden in zoogdieren (OECD-testrichtlijnen). In deze studies in ratten en konijnen werden effecten geobserveerd bij de hoogst geteste doseringen, in aanwezigheid van ernstige toxiciteit in de moederdieren. Deze bevindingen zijn ook beoordeeld door het RAC voor mogelijke classificatie; het RAC heeft geconcludeerd dat milde, reversibele effecten werden waargenomen en dat de geziene milde effecten waarschijnlijk gerelateerd waren ernstige toxiciteit in de moederdieren; difenoconazool is niet geclassificeerd voor ontwikkelingstoxiciteit (RAC-opinie 10-06-2021; opgenomen in de 21e ATP op de CLP Verordening). De bevindingen in de ontwikkelingstoxiciteitstudies in zoogdieren zijn reeds meegenomen in de Europese beoordeling voor hormoonontregeling; hierin is geconcludeerd dat er geen door hormoonontregeling gemedieerde effecten werden gezien.

6.76. In de additioneel geleverde informatie voor hormoonontregeling op EU-niveau, welke nog niet door RMS Spanje is beoordeeld, is naar hormoon-gemedieerde activiteit gekeken o.b.v. de hiervoor geaccepteerde testmethodieken (ECHA/EFSA ED guidance (2018) en OECD guidance document 150). Hierin werd geen activiteit gezien op de estrogeen- of androgeen-receptor of steroïdogeenese.

6.77. Deze studie in een niet-standaard testsysteem (zebravis) heeft geen invloed op de beoordeling voor hormoonontregeling in de mens.

Conclusie

6.78. Gelet op het voorgaande is het college van oordeel dat uit de door PAN aangedragen studies niet is gebleken dat de werkzame stof difenoconazool hormoonontregelend is voor zoogdieren, waaronder de mens. Dientengevolge is er ook geen sprake van schadelijke effecten op de mens, waarmee het Ctgb rekening zou moeten houden bij de toelating van het middel Dagonis.

6.79. Het bezwaar is in zoverre ongegrond.

7 Beoordeling van alle beschikbare relevante en betrouwbare wetenschappelijke en technische kennis over mogelijke schadelijke effecten van hormoonontregelende eigenschappen voor de mens van de werkzame stof difenoconazool en fluxapyroxad in het middel Dagonis

7.1. Het college heeft onderzocht of er – naast de door PAN ingebrachte publicaties van studies - tot op heden beschikbare relevante en betrouwbare wetenschappelijke en technische kennis bestaat over schadelijke effecten die de hormoonontregelende eigenschappen van de werkzame stoffen difenoconazool en fluxapyroxad in het middel Dagonis zou kunnen hebben op de mens en waarmee het college rekening moet houden.

Ten aanzien van de stof difenoconazool

7.2. Allereerst heeft het college onderzocht of ten aanzien van de werkzame stof difenoconazool een conclusie op basis van de wetenschappelijke criteria voor hormoonontregeling ten aanzien van gewasbescherming beschikbaar is. Dit is nog niet het geval. Dit volgt uit de zogenoemde EFSA ED database, waarin wordt bijgehouden in hoeverre er een beoordeling op hormoonontregeling is uitgevoerd voor werkzame stoffen, waaronder difenoconazool.²³

7.3. Het college heeft vervolgens onderzocht of ten aanzien van de stof difenoconazool conclusies bestaan over hormoonontregeling buiten het kader van gewasbescherming. Het college heeft gecontroleerd of de stof in biociden wordt aangemerkt als hormoonontregelend, via de database van ECHA²⁴. Dit blijkt niet het geval. Ook is gecontroleerd of de stof – vanwege hormoonontregelende eigenschappen - op de lijst met zeer zorgwekkende stoffen van REACH staat²⁵. Dit blijkt ook niet het geval.

7.4. Vervolgens heeft het college onderzocht of in het werkzame stofdossier toxiciteitsdata over hormoonontregelende eigenschappen van de stof beschikbaar zijn. Momenteel loopt de herbeoordeling van difenoconazool op Europees niveau, waarbij Spanje de rapporterende lidstaat (RMS) is. Hormoonontregeling wordt beoordeeld in lijn met de criteria gedefinieerd in bijlage II, punt 3.6.5 van de Verordening (EU) 1107/2009 en gebruikmakend van de methodiek beschreven in de Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC)No 1107/2009 (hierna: ED guidance)²⁶. In de ED guidance wordt beschreven welke onderzoeken nodig zijn om te bepalen of de stof een hormoonontregelaar is voor de EATS-modaliteiten (estrogeen, androgeen, thyroïd en steroïdogenese). In 2021 is hormoonontregeling voor

²³ Zie, [EFSA ED database](#), onder de stof difenoconazole.

²⁴ Zie [database ECHA biociden](#).

²⁵ [Kandidaatslijst van zeer zorgwekkende stoffen voor autorisatie - ECHA](#)

²⁶ Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC)No 1107/2009, te vinden via: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2018.5311>.

difenoconazool besproken in een EFSA-expertmeeting (TC 55, juni 2021²⁷). Tijdens deze meeting is geconcludeerd dat difenoconazool geen hormoonontregelaar is met betrekking tot de E- en T-modaliteiten (zie de EFSA ED database). Voor de A- en S-modaliteiten werden geen effecten gezien in proefdieren, echter was de dataset niet compleet in lijn met de vereisten beschreven in de ED guidance. De aanvrager is gevraagd aanvullende informatie te leveren voor 22 januari 2024. De evaluatie van deze data loopt op dit moment bij RMS Spanje. Op dit moment is daarover dus geen relevante en betrouwbare wetenschappelijke en technische kennis beschikbaar.

7.5. Ook het feit dat de werkzame stof een C2 classificatie heeft, zoals PAN heeft aangevoerd, betekent niet dat de stof hormoonontregelend is. Immers een C2 classificatie houdt in dat de stof ervan wordt verdacht kankerverwekkend te zijn voor de mens, dit zegt niets over hormoonontregeling.

7.6. Ten aanzien van de opmerking van PAN dat het college niets zou hebben gedaan met de R1B-classificatie van de metaboliet 1,2,4-triazool, merkt het college op dat in het toelatingsbesluit reeds is vastgesteld dat de metaboliet niet uitspoelt boven de norm van 0,1 µg/L²⁸ en dat er dus geen onaanvaardbare risico's voor de mens worden verwacht. Een R1B-classificatie is een exclusie criterium voor de goedkeuring van de werkzame stof, beschermstof of synergist en is niet van toepassing op metabolieten.²⁹

7.7. In reactie op de voorgenomen beslissing op bezwaar heeft PAN verder aangevoerd dat het college geen literatuuronderzoek zou hebben uitgevoerd om daarmee belangrijke studies van onafhankelijke wetenschappers over difenoconazool en fluxapyroxad te identificeren en om die vervolgens te kunnen beoordelen. Binnen de Europese stofbeoordeling is literatuuronderzoek vereist en dit wordt uitgevoerd over de literatuur gepubliceerd tijdens de laatste tien jaar voor de datum van indiening van het dossier bij de (verlengings)aanvraag van de werkzame stof (artikel 8, vijfde lid, Verordening (EU) 1107/2009). Voor middelen is conform de Verordening (EU) 1107/2009 geen literatuuronderzoek vereist. Zoals reeds toegelicht heeft de aanvrager van de verlenging van de goedkeuring van de werkzame stof difenoconazool aanvullende gegevens aangeleverd over hormoonontregeling in januari 2024. In de aanvullende geleverde informatie is ook een update van de literatuur opgenomen specifiek voor hormoonontregeling (zoekperiode 1997 - juli 2023). RMS Spanje beoordeelt momenteel de aanvullende ingediende literatuur ten aanzien van hormoonontregeling voor de verlengingsaanvraag voor de goedkeuring van de werkzame stof difenoconazool.

7.8. De conclusie is dat er tot op heden niet is gebleken van beschikbare relevante en betrouwbare wetenschappelijke en technische kennis waaruit blijkt dat de werkzame stof difenoconazool hormoonontregelende eigenschappen heeft en dit schadelijke effecten heeft op de mens, waarmee het college rekening moet houden in de beoordeling van het middel Dagonis.

Ten aanzien van de werkzame stof fluxapyroxad

7.9. Allereerst heeft het college onderzocht of ten aanzien van de werkzame stof fluxapyroxad een conclusie op basis van de wetenschappelijke criteria voor hormoonontregeling ten aanzien van gewasbescherming beschikbaar is. Dit is nog niet het geval. Dit volgt uit de zogenoemde EFSA ED database, waarin wordt bijgehouden in hoeverre er een beoordeling op hormoonontregeling is uitgevoerd voor werkzame stoffen, waaronder fluxapyroxad³⁰.

²⁷ Deze notulen zijn niet openbaar beschikbaar; in de EFSA ED database wordt bij de stof difenoconazole wel verwezen naar deze notulen.

²⁸ Zie SANCO/221/2000 en Groundwater en Drinking water Directives.

²⁹ Punt 3.6.4. van Bijlage II van Verordening 1107/2009.

³⁰ Zie, [EFSA ED database](#), onder de stof fluxapyroxad.

7.10. Het college heeft vervolgens onderzocht of ten aanzien van de stof fluxapyroxad conclusies bestaan over hormoonontregeling buiten het kader van gewasbescherming. Het college heeft gecontroleerd of de stof in biociden wordt aangemerkt als hormoonontregelend, via de database van ECHA. Dit blijkt niet het geval. Ook is gecontroleerd of de stof – vanwege hormoonontregelende eigenschappen - op de lijst met zeer zorgwekkende stoffen van REACH staat. Dit blijkt ook niet het geval.

7.11. Vervolgens heeft het college onderzocht of in het werkzame stofdossier toxiciteitsdata over hormoonontregelende eigenschappen van de stof beschikbaar zijn³¹. Beschikbaar zijn een Draft Assessment Report (DAR) uit 2011 en een EFSA-conclusie uit 2012³². Hieruit blijkt het volgende. Doelorganen van fluxapyroxad zijn de lever en de schildklier, waarbij ratten de meest gevoelige soort zijn. Omdat een schadelijk effect wordt gezien op de schildklier in een intact organisme, is verder onderzoek nodig om te bepalen of de stof een endocrien werkingsmechanisme heeft en of het schadelijke effect een gevolg is van het endocriene werkingsmechanisme (in lijn met de criteria gedefinieerd in bijlage II, punt 3.6.5 van Verordening (EU) 1107/2009). Momenteel is er onvoldoende relevante en betrouwbare kennis beschikbaar om te bepalen of fluxapyroxad een endocrien werkingsmechanisme heeft en of de effecten gezien op de schildklier een gevolg zijn van een endocrien werkingsmechanisme. Hiermee voldoet de stof maar aan één van de drie criteria gedefinieerd in bijlage II, punt 3.6.5 van Verordening (EU) 1107/2009 voor hormoonontregeling en wordt fluxapyroxad niet beschouwd als een hormoonontregelaar in de mens.

7.12. De werkzame stof fluxapyroxad is goedgekeurd tot 31 oktober 2027. Bij de komende Europese beoordeling van de verlengingsaanvraag van de goedkeuring van de werkzame stof zal zoals voorgeschreven in Verordening (EU) 1107/2009 literatuuronderzoek plaatsvinden.

7.13. Ook hier is de conclusie dat er tot op heden niet is gebleken van beschikbare relevante en betrouwbare wetenschappelijke en technische kennis waaruit blijkt dat de werkzame stof fluxapyroxad hormoonontregelende eigenschappen heeft en dit schadelijke effecten heeft op de mens, waarmee het college rekening moet houden in de beoordeling van het middel Dagonis.

7.14. Ook dit bezwaar is ongegrond.

8. Besluit op het bezwaarschrift

Het college besluit, na een integrale heroverweging van het bestreden besluit als bedoeld in artikel 7:11 Awb en met inachtneming van de uitspraak van het CBb van 16 januari 2025, dat het bezwaar ongegrond is en dat het besluit tot toelating van het gewasbeschermingsmiddel Dagonis en de opvolgende besluiten in stand kunnen blijven.

Een ieder wiens belang rechtstreeks bij dit besluit is betrokken, kan op grond van artikel 4 van Bijlage 2 bij de Algemene wet bestuursrecht tegen dit besluit binnen 6 weken na bekendmaking van het besluit beroep instellen bij het College van Beroep voor het bedrijfsleven, Postbus 20021, 2500 EA 's-Gravenhage. Het beroepschrift moet op grond van artikel 6:5 Awb zijn ondertekend en bevat tenminste de naam en het adres van de indiener, de dagtekening, de omschrijving van het besluit waartegen het beroep is gericht, de gronden waarop het beroepschrift rust en zo mogelijk een afschrift van het besluit. Van de indiener van het beroepschrift wordt griffierecht geheven door de griffier van het College van Beroep voor het bedrijfsleven. Nadere informatie over de hoogte van het griffierecht

³¹ Het werkzame stofdossier is niet openbaar beschikbaar. Wel is er de mogelijkheid een openbare versie op te vragen bij EFSA.

³²EFSA journal 2012;10(1):2522, zie: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2522>.

en de wijze van betalen wordt door de afdeling Griffie van het College van Beroep voor het bedrijfsleven verstrekt.

Ede, 25 juni 2025.

**HET COLLEGE VOOR DE TOELATING VAN
GEWASBESCHERMINGSMIDDELEN EN BIOCIDEN,**

Drs. R.J.T. van Lint
(Voorzitter)

